

審査の結果の要旨

氏名 佐藤 真梨萌

生物が生命を存続していくには、エネルギー恒常性を維持する必要がある。肥満や摂食障害、生殖機能障害などのエネルギー恒常性に関連した問題は、健康面だけでなく畜産物の安定供給においても脅威となっている。エネルギー恒常性維持機構の1つとして、グルコース利用率をモニターするグルコースセンシング機構がある。グルコースセンシング機構は小脳や脳幹を含む後脳にも存在し、後脳でグルコース利用率が低下すると、エネルギー状態を保つように血糖値、摂食ならびに性腺刺激ホルモン分泌が調節されることが示されている。しかし、グルコース利用率低下を感知するセンサー細胞や生理機能を制御する神経伝達経路などはいまだ不明な点が多い。*In vitro* 実験等から、脳室を裏打ちする上衣細胞がグルコース利用率の低下を感知する可能性が示唆されている。そこで本研究は、後脳脳室である第4脳室(4V)の上衣細胞に着目し、後脳グルコースセンシング機構を解明することを目的として行われた。

本論文は6章から構成され、第1章で研究背景と目的が論じられている。

第2章では、上衣細胞が後脳グルコースセンシング機構に関与しているか検証している。ラットの4Vへグルコース代謝阻害剤である2-デオキシ-D-グルコース(2DG)を1時間投与し、後脳特異的にグルコース利用率を低下させると、血糖値の上昇、摂食量の増加ならびに血中テストステロン濃度の低下が確認され、4V上衣細胞で細胞活性化マーカーであるc-Fosが発現した。脳幹のカテコールアミン作動性神経細胞やニューロペプチドY(NPY)神経細胞、視床下部室傍核の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)神経細胞、弓状核のNPY神経細胞においてもc-Fosが発現していた。一方、4Vへ2DGを0.5時間投与すると、血糖値や血中テストステロン濃度、c-Fosの発現は変化しなかったが、*c-fos* mRNAが4V上衣細胞のみで発現していた。以上から、4V上衣細胞が後脳グルコースセンシング機構にセンサー細胞として関与していることが示唆された。また、後脳による糖新生、生殖機能ならびに摂食の制御に関与している可能性のある神経細胞群を特定した。

第3章では、第2章において後脳グルコースセンシング機構への関与が示唆された4V上衣細胞や脳幹および視床下部神経細胞の間に神経伝達経路が存在するか検証している。越シナプス性トレーサーであるコムギ胚芽凝集素(WGA)を視床下部神経細胞で発現する遺伝子組換えマウスでは、弓状核のキスペプチン神経細胞とNPY神経細胞、視床下部室傍核のCRH神経細胞、

4V 上衣細胞および脳幹の NPY 神経細胞で WGA の免疫陽性反応がみられた。WGA を 4V 上衣細胞で発現する遺伝子組換えマウスでは、4V 上衣細胞と脳幹の細胞で WGA の免疫陽性反応が観察された。以上の結果から、4V 上衣細胞と脳幹の NPY 神経細胞および視床下部の CRH 神経細胞、NPY 神経細胞およびキスペプチン神経細胞との間に神経伝達経路が存在することが示唆された。

第 4 章では、上衣細胞剥離モデルラットを用いて、後脳グルコースセンシングによる糖新生、生殖機能および摂食の制御に後脳上衣細胞が必要か検討している。ラットの 4V へノイラミニダーゼを投与して上衣細胞を剥離し、続いて 4V に 2DG を投与してグルコース利用率を低下させたところ、対照群と同様に血中グルコース濃度は上昇し性腺刺激ホルモン分泌は抑制された一方、対照群と異なり摂食は誘起されなかった。以上から、4V 上衣細胞はグルコース利用率低下時の摂食制御に必要であることが示唆された。

第 5 章では、4V 上衣細胞がどういった低エネルギー状態でグルコース利用率の低下を感知しているのか検証している。2DG の静脈内投与で全身性にグルコース利用率を低下させたラットでは、血糖値の上昇、視床下部室傍核および孤束核での c-Fos 発現が見られたが、4V 上衣細胞での c-Fos 発現は確認できなかった。制限給餌により慢性低エネルギー状態にしたラットでは、性腺刺激ホルモン分泌抑制、孤束核での c-Fos 発現が見られたが、4V 上衣細胞での c-Fos 発現は確認できなかった。以上の結果から、4V 上衣細胞は、後脳において顕著にグルコース利用率が低下するような状況で機能する可能性が考えられた。

第 6 章では総合考察が展開されている。本研究では、4V の上衣細胞が後脳でのグルコース利用率低下を感知し、脳幹のカテコールアミン作動性神経細胞や NPY 神経細胞、視床下部室傍核の CRH 神経細胞、弓状核の NPY 神経細胞、キスペプチン神経細胞へとシグナルを伝達し、摂食を誘起することが明らかとなった。

これらの研究成果は、学術上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（獣医学）の学位請求論文として合格と認められる。